



EDITORIAL

El horizonte del siglo XXI en nefrología pediátrica: ensayos clínicos y medicina personalizada



The horizon of the 21st century in pediatric nephrology: Clinical trials and personalized medicine

Mar Espino Hernández

Asociación Española de Nefrología Pediátrica, Madrid, España

Disponible en Internet el 30 de diciembre de 2021

Las opciones terapéuticas en nefrología han sido muy limitadas hasta el inicio del siglo XXI, momento en el que se describen numerosos mecanismos patogénicos de las enfermedades renales y se ponen de manifiesto posibles dianas terapéuticas. No es hasta el año 2007, que entra en vigor el Reglamento Europeo de Medicamentos Pediátricos, el cual obliga a llevar a cabo ensayos clínicos en niños cuando se desarrolle un nuevo medicamento y empieza a materializar el avance en los tratamientos en la nefrología pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Americana y Medicamentos (FDA) desde el año 2007 tienen una estrecha colaboración en los planes de desarrollo y estrategias pediátricas que hacen factible un plan único de investigación pediátrico (PIP)¹.

Si realizamos una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos en nefrología pediátrica, solo en el último año nos devolverá 77 trabajos. Enfermedades autoinmunes, heterogéneas, como la nefropatía lúpica, requieren un enfoque más personalizado, tendremos que identificar los factores de riesgo genéticos individuales, el perfil inmunológico y, nos encontraremos ensayos clínicos dirigidos a vías biológicas específicas, que pueden proporcionar mejores tasas de respuesta. En la actualidad hay tres ensayos en fase I (anifrolumab, tocilizumab y eculizumab), tres ensayos en fase II (obinutuzumab y dapirolizumab y atacicept) y un

ensayo en fase III (abatacept) en los que se pueden incluir pacientes pediátricos que no alcanzan la remisión completa con la terapia convencional².

Las glomerulonefritis primarias también se han beneficiado de los avances en la farmacología y la genética. El síndrome nefrótico, la glomerulonefritis crónica más frecuente de la infancia, ha visto incrementar de forma exponencial las mutaciones genéticas que lo producen de forma que, en algunas series, el síndrome nefrótico monogénico llega a ser un 30%, incrementándose el número con el estudio del exoma completo. La importancia de estos hallazgos radica en evitar tratamientos con efectos secundarios graves. Aquellos pacientes, con síndrome nefrótico corticorresistente, con estudio genético negativo, que evolucionan a enfermedad renal crónica terminal en la infancia, tienen alta probabilidad de recaer en el trasplante renal, por lo que los esfuerzos terapéuticos deben ser máximos, mientras que aquellos pacientes con mutaciones genéticas, no recaen en el injerto, lo que nos obliga a reducir el número de fármacos con efectos adversos frecuentes o graves puesto que, por otro lado, la probabilidad de obtener una respuesta será mínima o nula³.

El 80% de los pacientes con síndrome nefrótico responden al tratamiento de primera línea, los corticoides, pero un 50% de estos pacientes desarrollan un curso con numerosas recaídas (recaedores frecuentes SNRF) o con dependencia de los corticoides (SNCD). Las opciones terapéuticas para el síndrome nefrótico a finales del siglo XX se limitaban a los corticoides, fármacos alquilantes y ciclosporina, todos ellos

Correo electrónico: mar.espino@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.11.009>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con efectos secundarios importantes y frecuentes como síndrome de Cushing, osteoporosis, retraso del crecimiento, aumento del riesgo cardiovascular, esterilidad, incremento de la posibilidad de padecer tumores, infecciones e insuficiencia renal.

El nuevo arsenal terapéutico incluye tacrolimus, micofenolato mofetilo, rituximab y levamisol, así como las combinaciones entre ellos y con los fármacos utilizados previamente, sobre todo, con los corticoides. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que inhibe la proliferación y diferenciación de células B mediadas por CD20. Originalmente se desarrolló para tratar a pacientes con linfoma no Hodgkin de células B. Este anticuerpo monoclonal se utiliza actualmente para tratar diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener y la poliangéitis microscópica. Benz et al.⁴ informan por primera vez que cuatro dosis de tratamiento con rituximab inducían remisión a largo plazo en el síndrome nefrótico corticodependiente complicado con púrpura trombocitopénica idiopática en un niño de 16 años. Este es el primer informe que sugiere la eficacia de rituximab para el tratamiento de SNRF/ SNCD complicado. Posteriormente, Gilbert et al.⁵ dicen de que cuatro dosis de rituximab son eficaces para mantener la remisión en pacientes con SNRF/ SNCD complicado de inicio en la niñez. Ravani et al.⁶ realizan el primer ensayo clínico de rituximab para niños con síndrome nefrótico dependiente de esteroides y calcineurina (es decir, SNCD complicado) en el que demuestran que la proteinuria a los 3 meses era un 70% menor en el grupo de rituximab que en el de tratamiento estándar, con una tasa de recaída menor. Sin embargo, no todo son beneficios en los pacientes tratados con rituximab, ya que se asocia con efectos secundarios graves, incluida la hepatitis mortal inducida por la reactivación del virus de la hepatitis B y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En niños con SNRF/ SNCD los efectos adversos descritos con más frecuencia son fibrosis pulmonar, miocarditis fulminante, neumonía por pneumocystis, colitis ulcerosa inmunomediada y agranulocitosis. Después del tratamiento con rituximab, la hipogammaglobulinemia persiste en la mayoría de los pacientes con niveles reducidos de inmunoglobulina G (IgG) antes del tratamiento, por lo tanto, estos pacientes deben ser seguidos durante un periodo prolongado⁷.

Hay distintos protocolos europeos para tratar con rituximab a los pacientes corticodependientes o recaedores frecuentes en la práctica clínica, no en la dosis que está consensuada en 375 mg/m² en cada infusión, sino en el número de administraciones, ya que se objetivó que algunos pacientes, solo con una o dos dosis, mantenían niveles bajos o indetectables de CD19 durante mucho tiempo, sin

presentar recaídas y, por otro lado, se minimizaban los efectos secundarios. En el artículo de Guzmán et al. aportan su experiencia que apoya esta práctica, uno sólo de sus pacientes recibió cuatro infusiones, seis recibieron dos infusiones y uno una única dosis. Los autores confirman la reducción del número de recaídas/año tras el tratamiento, permitiendo reducir las dosis de esteroides e inmunosupresores y ofertando a sus pacientes, tras años de tratamiento crónico, una opción terapéutica que les mantiene libre de enfermedad y tratamiento por un periodo largo⁸.

Actualmente, los ensayos clínicos en marcha en el síndrome nefrótico se centran en la combinación de fármacos que permite reducir las dosis para evitar los efectos secundarios y, los estudios genéticos, en determinar la predisposición a la enfermedad y la respuesta a fármacos. Como pediatras, no podemos olvidar que nuestro deber, no es solo velar por la salud infantil en el presente, sino procurar un futuro de bienestar saludable, para lo cual es imprescindible estar actualizado y promover los avances científicos.

Bibliografía

1. Theilade Thomsen MD. Global Pediatric Drug Development. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2019;13:135–42.
2. Oni L, Wright RD, Marks S, Beresford MW, Tullus K. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:1377–85.
3. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017;91:937–47.
4. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:794–7.
5. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1698–700.
6. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C. et col Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013;84:1025–33.
7. Iijima K, Sako M, Kamei K, Nozu K. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:1449–55.
8. Guzmán Morais B, Oróñez Alvarez FA, Santos Rodríguez F, Martín Ramos S, Fernández Novo G. Tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico cortico-dependientes. Experiencia en un hospital terciario. *An Pediatr.* 2022;96:83–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.010>.